

【 43 】

氏名	片 桐 敏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博甲第1760号
学位授与の日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Genetic analysis of the effects of calmodulin antagonists on the circadian conidiation rhythm in <i>Neurospora crassa</i> アカパンカビの分生子形成リズムに及ぼすカルモジュリン アンタゴニストの効果の遺伝学的解析
論文審査委員	教授 中島 秀明 教授 榎本 雅敏 教授 香川 弘昭 教授 柴田 次夫 教授 渡辺 雅二

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

カルモジュリンアンタゴニストであるクロルプロマジンの感受性変異株、*cpz-2*株を分離し、その遺伝学的解析を通してアカパンカビの分生子形成リズムに対するカルモジュリンアンタゴニストの効果を調べた。*cpz-2*株の菌糸生長の温度感受性を回復させる遺伝子を同定し、塩基配列を決定した結果、この遺伝子はポリアミン合成にかかわるスペルミジンシンターゼをコードしていた。RFLP解析と *spe-3* 変異部位の決定から、この遺伝子は *cpz-2* 遺伝子ではなく、*spe-3* 遺伝子であることが判明した。細胞内のスペルミジン量を測定した結果、*cpz-2* 株では、有意に細胞内のスペルミジン量が低下しており、このことが温度感受性をもたらす原因であることが解った。*cpz-2* 株の細胞内スペルミジン量を正常値に戻したり、外からスペルミジンを加えることで、菌糸生長に対するクロルプロマジン感受性は変わらなかったが、分生子形成リズムに対するそれは、野生型に回復した。これらの結果から、クロルプロマジンが分生子形成リズムに影響する部分で、細胞内のスペルミジン量が何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

カルモジュリンアンタゴニストは多くの生物の生物時計に対して、位相の変化や周期の短縮のようなさまざまな効果を与える。この薬物の時計への影響の分子機構を解明するために、本論文ではまずこの薬物に対する感受性変異株の分離を試み、3種の変異株の分離に成功し、その変異株を解析している。その中の一つ、温度感受性の *cpz-2* 株はこの薬物に対して菌糸成長は高感受性、時計は抵抗性を示した。この株の解析を行うために *cpz-2* 遺伝子のクローニングを試みた。その過程で spermidine synthase をコードしている *spe-3* が温度感受性の表現型を回復させることを発見した。この遺伝子の過剰発現または培地中への spermidine の投与は、*cpz-2* 株におけるカルモジュリンアンタゴニストへの時計の抵抗性を失わせるが、菌糸成長のこの薬物に対する高感受性には影響しなかった。すなわち、この薬物が時計機構に影響を与える反応は細胞内の spermidine レベルがある程度以上存在しなければならない。また遺伝子破壊実験によって作成した *spe-3* 変異株の成長を律速するような低濃度 spermidine 存在下では周期の顕著な延長が観察された。この論文は、多くの生物で観察されるカルモジュリンアンタゴニストによる時計の位相変化過程における分子機構の解明に一步前進するとともに、薬物の作用点が時計と成長で異なる制御機構を受けている可能性を強く示唆した最初のものである。以上の知見はこの分野における重要な貢献であると考えられる。したがって本論文は学位論文に値すると判定した。